Über die
Einwirkung organischer Basen auf Cyclohexancyanhydrin und hydroaromatische Oxyde

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

Vorgelegt von FRANZ GRABE aus Hamburg

1926

HANS CHRISTIANS DRUCKEREI UND VERLAG, HAMBURG

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Oktober 1926

Referent: Herr Prof. Dr. A. Kößler.

Angenommen von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Göttingen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dem Andenken meiner lieben Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde vom Februar 1925 bis August 1926 im Chemisch-Technologischen Institut der Universität Göttingen auf Anregung und unter Leitung des Herrn Professor Dr. A. Kötz ausgeführt.

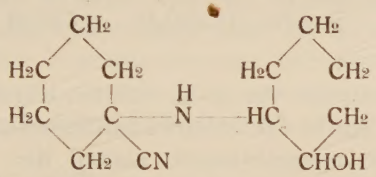
THEORETISCHER TEIL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

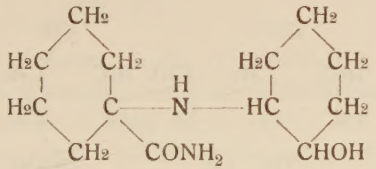
https://archive.org/details/IA41548122_0106

Die im wesentlichen pharmakologisch wirksamen Gruppen im natürlichen Kokain sind nach den verschiedensten Untersuchungen[1]) das tertiär gebundene Stickstoffatom, die veresterte Karboxylgruppe und die benzoylierte alkoholische Hydroxylgruppe.

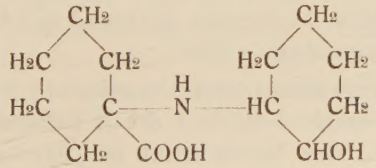
Zweck dieser Arbeit war es, auf verschiedenen Wegen zu hydroaromatischen Verbindungen zu gelangen, welche die drei im Kokain wirksamen Gruppen enthalten. Als geeignet für die Synthese eines Stoffes, der ähnliche Wirkungen wie das Kokain zeigt, wurde das von Kötz und Merkel[2]) hergestelle N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-amino-1-nitril-1



angesehen. Diesen Forschern gelang die Verseifung des Nitrils nur in wenig befriedigender Weise (durch konz. Salzsäure unter Druck). Im Verlaufe dieser Arbeit zeigte es sich, daß die Darstellung des Amids



in guter Ausbeute durch Behandeln des Nitrils mit konz. Schwefelsäure keinerlei Schwierigkeiten bot. Ebenso gelang die Verseifung des Amids zur Karbonsäure

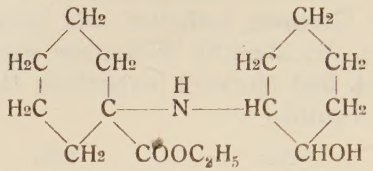


1) Stockmann, Pharmac. Journ. and Transact. 16, 897.
Pharmazeut. Jahresber. 1890, 671.
O. Liebreich, B. 21, 1888 (1888).
P. Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 32, 717.

2) Kötz u. Merkel, Journ. f. prakt. Ch. 133, 72 (1926).

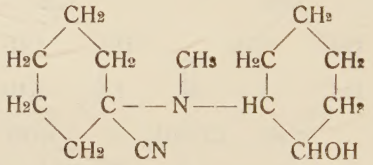
mit 30 %iger Kalilauge gut. Eine direkte Verseifung des N-o-oxy-cyclohexyl-cyclohexan-amino-1-nitrils-1 mit 30 %iger Kalilauge ergab eine Ausbeute von 60 % N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-amino-1-karbonsäure-1.

Die Veresterung der Säure durch Erhitzen ihrer absolut alkoholischen Lösung unter gleichzeitigem Einleiten von trockenem Salzsäuregas bot keinerlei Schwierigkeiten, der N-o-oxy-cyclohexyl-cyclohexan-amino-1-karbonsäureäthylester-1



konnte in einer Ausbeute von 60 % erhalten werden.

Um in diesem Stoffe ein tertiäres Stickstoffatom zu bekommen, wurde zwei Wege eingeschlagen, einmal die Methylierung des Stickstoffatoms im N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-amino-1-nitril-1, bezw. im Karbonester durch Methyljodid, zum anderen durch Gewinnung des N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-methyl-amino-1-nitrils-1

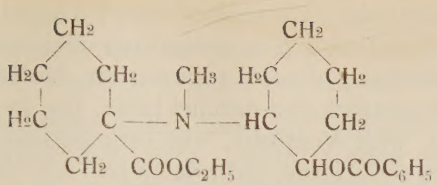


aus Cyclohexancyanhydrin und o-Methylaminocyclohexanol[3]). Die Darstellung des Methylamino-nitrils auf diesem Wege führt jedoch zu überaus schlechten Ausbeuten, während die Methylierung durch Methyljodid fast quantitativ verlief.

Die direkte Verseifung und Veresterung des N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-amino-1-nitrils-1 durch Erhitzen der absolut alkoholischen Lösung des Nitrils unter gleichzeitigem Einleiten von trocknem Salzsäuregas führte zu zufriedenstellenden Ergebnissen.

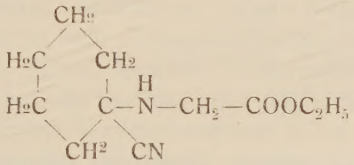
Die Benzoylierung des N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-methyl-amino-1-carbonsäureäthylesters-1 ließ sich in absolut benzolischer Lösung mit Benzoylchlorid durchführen.

[3]) Kötz u. Weber, Göttingen 1926, unveröffentlicht.

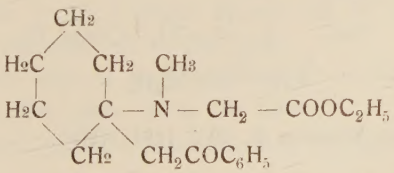


Die Theorie läßt die Bildung von Aminoalkoholcarbonsäuren auf folgendem Wege zu: Durch Umsetzung von Cyclohexancyanhydrin mit Amino-2-cyclohexanon-1 bilden sich Aminoketonnitrile. Die Reduktion dieser oder der entsprechenden Ketosäuren bezw. -ester könnte zu Aminoalkoholcarbonsäuren führen. Diese Untersuchungen wurden jedoch nicht angestellt, da erfahrungsgemäß die Aminoketone in hohem Maße unter Bildung von Azinen zur Selbstkondensation neigen.

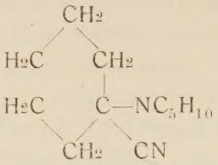
Dagegen wurden Versuche über die Umsetzung von Cyanhydrin mit Aminocarbonsäureestern angestellt, da diese nicht in gleich hohem Maße wie die Aminoketone der Selbstkondensation unterliegen. Es gelang leicht, Cyclohexancyanhydrin mit Glykokolläthylester zu Cyclohexyl-glykokolläthylester-1-nitril-1



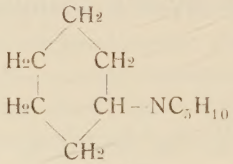
umzusetzen. Darauf wurden gleiche Versuche mit Cyclohexancyanhydrin und dem Methylaminoessigester (Sarkosinester) unternommen. Es zeigte sich jedoch, daß diese Stoffe sich nicht miteinander umsetzen ließen. Der beim Glykokollester eingeschlagene Weg war nicht gangbar, es mußten beim Sarkosinester höhere Temperaturen angewandt werden, die einen Zerfall des Esters zur Folge hatten. Es bestand die Absicht, das Cyclohexyl-sarkosinester-1-nitril-1 zum Cyclohexyl-sarkosinester-1-amin-1 zu reduzieren. Durch Behandeln mit salpetriger Säure hätte sich die primäre Aminogruppe durch eine alkoholische Hydroxylgruppe ersetzen lassen. Die drei Bedingungen für kokainartige Anästhetika wären also erfüllt gewesen:



Eine Reduktion des Cyclohexyl-glykokollester-1-nitrils-1 war für die Erreichung des gesteckten Zieles zwecklos, da eine spätere Behandlung dieses reduzierten Stoffes mit salpetriger Säure zu Nitrosoalkoholen geführt hätte. Die Reduktion unterblieb auch deshalb, weil Versuche, ein hydroaromatisches Aminonitril zum Diamin zu reduzieren, nicht gelangen. Als Versuchsstoff diente Cyclohexyl-piperidin-1-nitril-1.

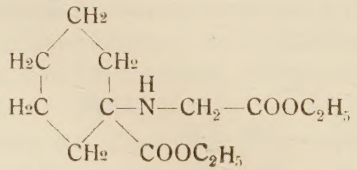


Bei den katalytischen Reduktionsversuchen mit Palladiummohr wie bei Reduktionsversuchen mit Natrium und Alkohol trat jedes Mal Blausäureabspaltung ein und es bildete sich Piperidyl-Cyclohexan.



Dieses Versuchsergebnis deckt sich mit Beobachtungen, die früher schon bei alipathischen Umsetzungsprodukten aus Cyanhydrinen und Aminen angestellt wurden[4]). Es wurden daher diese Versuche eingestellt und Untersuchungen bezüglich der Verseifung des Cyclohexyl-glykokollester-1-nitrils-1 vorgenommen.

Die Verseifung des Cyclohexyl-glykokolläthylester-1-nitrils-1 zur Säure und deren Veresterung ließen sich leicht auf zwei Wegen durchführen. Das Nitril konnte mit 30%iger methylalkoholischer Kalilauge verseift und darauf durch absoluten Alkohol und trockenes Salzsäuregas unter Erhitzen verestert werden,



[4]) Gulewitsch u. Wasmus B. 39.2 1181 (1906).

oder man verseifte und veresterte das Cyclohexyl-glykokoll-äthylester-l-nitril-l durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas in die absolut alkoholische, siedende Lösung des Nitrils.

Als Zwischenprodukte ließen sich der salzsaure Imidoäther[5]) des Cyclohexyl-glykokolläthylester-l-nitrils-l dann erhalten, wenn trockenes Salzsäuregas in die stark abgekühlte, absolut alkoholische Lösung des Nitrils eingeleitet wurde; das Cyclohexyl-glykokolläthylester-l-amid-l entstand aus dem Imidoäther durch trockne Destillation.

Eine Umsetzung von Cyclohexan-cyanhydrin mit Anthranilsäureester erwies sich als nicht durchführbar, weil bei den hierzu erforderlichen Temperaturen sich das Cyclohexancyanhydrin in Cyclohexanon und Blausäure zersetzte.

Die bisherigen Versuche zeigten die Reaktionsfähigkeit der Hydroxylgruppe im Cyclohexancyanhydrin gegenüber basischen Stoffen. Es galt nun, zu Stoffen von lokalanästhesierender Wirkung zu gelangen unter Benutzung der Reaktionsfähigkeit des Sauerstoffs in Cyclohexenoxyden.

Ueber die Einwirkung von Aminen und Aminoalkoholen auf Cyclohexenoxyd liegen zahlreiche frühere Untersuchungen vor. So sind die Umsetzungen von Cyclohexenoxyd mit Ammoniak[6]), mit Monomethylamin[7]), Dimethylamin[8]), Diäthylamin[9]) und o-Aminocyclohexanol[10]) bekannt. An im Ring substituierten Cyclohexenoxyden war bisher das Methyl-1-cyclohexenoxyd-3-4 von Kötz und Merkel[11]) nur mit Ammoniak umgesetzt worden. Es war daher weiterhin festzustellen, inwieweit eine Substitution im Kern die Reaktionsfähigkeit der Oxyde gegen Basen beeinflußt, und ob eine solche Substitution Aenderungen hinsichtlich der pharmakologischen Wirkungen hervorruft. Außerdem würden diese Untersuchungen über im Ringe substituierte Oxyde imstande sein, uns über die Wirkungen von Isomeren zu unterrichten, wie sie zum Beispiel ein Vergleich

5) Kötz u. Diebel, Journ. f. prakt. Ch. 90, 307 (1914).

6) Brunel, Ann. chim. phys. (8) 6, 552 (1908).
Osterberg, Am. Soc. 42, 2616 (1920).
Flockenhaus, Diss. Göttingen, 1922.

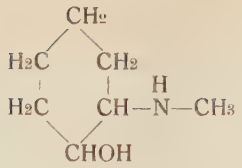
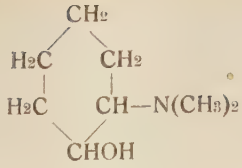
7) Kötz u. Weber, Göttingen 1926, unveröffentlicht.

8) Kötz u. Merkel, Journ. f. prakt. Chemie 113, 63 (1926).

9) Brunel, Ann. chim. phys. (8) 6, 260 (1908).
Kötz u. Merkel, Journ. f. prakt. Chemie 113, 63 (1926).

10) Brunel, Ann. chim. phys. (8) 6, 552 (1908).

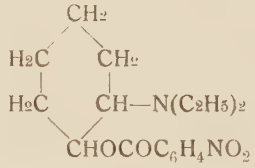
11) Kötz u. Merkel, Journ. f. prakt. Ch. 113, 63 (1926).

von  und 

bietet.

Es wurde vorerst ein Versuch zur Umsetzung von Diäthylamin mit Methyl-1-cyclohexenoxyd-3-4 gemacht, dem ähnliche Versuche mit Aminocarbonestern folgen sollten.

Das Oxyd ließ sich mit Diäthlamin zum Methyl-1-N-Diäthylamino-3-cyclohexanol-4 umsetzen. Die Veresterung der alkoholischen Hydroxylgruppe erfolgte in absolut benzolischer Lösung mit p-Nitrobenzoylchlorid.



Es sollte nach Reduktion der Nitro- zur Aminogruppe gleichzeitig die pharmakologische Wirkung einer zweiten Aminogruppe studiert werden. Die katalytische Reduktion ließ sich mit Palladiummohr gut durchführen.

Umsetzungen von einfachem und substituiertem Cyclohexenoxyd mit Aminoestern gelangen nicht. Die Versuche wurden begonnen mit Cyclohexenoxyd und Glykokolläthylester. Infolge der Reaktionsträgheit des Cyclohexenoxydes war die Anwendung höherer Temperaturen erforderlich. Bei allen Versuchen ergaben sich als Endstoffe unverändertes Cyclohexenoxyd und Diketopiperazin. Als anstelle des Esters freies Glykokoll mit dem Oxyd zusammengebracht und nach dem von Knorr angegebenen Verfahren[12]) über Umsetzung von Aethylenoxd mit Sarkosin vorgegangen wurde, zeigten sich ebenfalls keinerlei Einwirkungen der Stoffe aufeinander. Ein mehrstündiges Erhitzen eines Gemisches von Glokokoll und Cyclohexenoxyd bis auf 150° ließ nur eine Zersetzung des Glykokolls erkennen.

Ebenso verliefen Reaktionsversuche zwischen Cyclohexenoxyd und Anthranilsäureester negativ. Es wurde hierbei versucht,

[12]) A. 307, 201 (1899).

Untersuchungen von A. Kiprianow[13]), die sich mit Reaktionen zwischen Aethylenoxyd und Anthranilsäureester befaßten, auf Cyclohexenoxyd und Anthranilsäureester zu übertragen. Ein Gemisch dieser beiden Stoffe wurde im Bombenrohr bis zu 24 Stunden auf 150—170° erhitzt. In der Hauptsache wurden Cyclohexenoxyd und Anthranilsäureester wiedergewonnen. Aus dem Verharzungsrückstand ließen sich keine Reaktionsprodukte von Cyclohexenoxyd und Anthranilester identifizieren. Die gleichen Beobachtungen wurden bei Verwendung von Hexahydroanthranilsäureester gemacht.

Eine Umlagerung des Cyclohexenoxydes in Cyclohexanon konnte in keinem Falle beobachtet werden.

---

[13]) C. 1926 II. 195, Journ. Chimique de l'Ukraine 1, 644 (1925).

PRAKTISCHER TEIL

Darstellung des Säureamids des N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-amino-1-nitrils-1.

5 g o-Oxycyclohexyl-cyclohexan-amino-1-nitril-1-[14]) wurden in konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Nach zweitägigem Stehen wurde die Lösung mit Eiswasser verdünnt und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Es schieden sich nach einiger Zeit gelbliche Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmelzpunkt 217° zeigten. Die Ausbeute betrug 90 %.

0,1526 g gaben 11,5 ccm N (18°, 747 mm).

Berechnet für $C_{13}H_{24}O_2N_2$:	N 8,57 %
Gefunden:	N 8,68 %

Versuch der Verseifung des Säureamids nach Beauveault.

4 g des N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-amino-1-carconsäureamids-1 wurden in 125 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und unter Kühlung mit 5 g Natriumnitrit in 25 ccm Wasser versetzt. Nach Beendigung der Reaktion kochte man das Gemisch auf, ließ abkühlen und fügte Ammoniak im Ueberschuß hinzu. Der hierbei abgeschiedene Stoff zeigte nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmelzpunkt 217°, das Amid wurde fast quantitativ wiedergewonnen.

Verseifung des N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-amino-1-amids-1 mit Kalilauge.

2 g des Amids wurden mit 15 ccm 30 %iger methylalkoholischer Kalilauge auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt. Die anfangs sehr starke Ammoniakentwicklung ließ nach 4—5 Stunden nach. Die stark alkalische

[14]) Kötz u. Merkel, Journ. f. pr. Ch. 113. (1926) 72.

Lösung wurde nunmehr mit Salzsäure angesäuert und zur Trockene eingedampft. Den aus Kaliumchlorid und dem Hydrochlorid der Säure bestehenden Rückstand schüttelte man mit Aether zur Entfernung verharzter Produkte aus und extrahierte ihn mit absolutem Alkohol. Nach Verdampfen des überschüssigen Alkohols schied sich das Hydrochlorid der Säure in weißen Nadeln ab. Die freie Säure wurde durch Uebergießen der Hydrochloridkristalle mit Ammoniak erhalten, sie zeigte nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser den Schmelzpunkt 224°. Die freie Säure kristallisiert in weißen Blättchen und ist löslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol und Ligroin.

Es wurde eine Ausbeute von 60% erzielt.

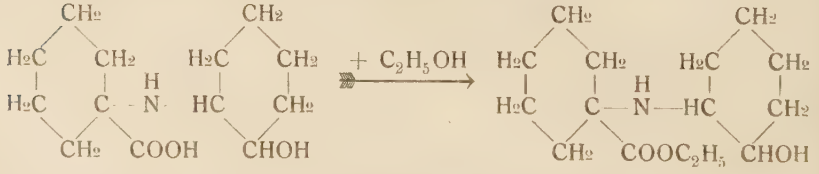
3,479 mg ergaben 0,180 ccm N (18°, 740 mm).

Berechnet für $C_{13}H_{23}O_2N$:	N 5,84%
Gefunden:	N 5,91%

Verseifung des N-o-oxycyclohexyl-amino-1-nitrils-1 zur N-o-oxycyclohexyl-amino-1-carbonsäure-1 mit Kalilauge.

Die Verseifung des Nitrils zur Carbonsäure erfolgte in gleicher Weise wie die des Amides. Es konnte bei der Verseifung des Nitrils festgestellt werden, daß es mit Wasserdämpfen flüchtig ist. Beim Verseifen des Nitrils trat eine wesentlich stärkere Verharzung ein als beim Amid. Schmelzpunkt 224°. Der Mischschmelzpunkt mit dem durch Verseifung des Amids erhaltenen Stoff zeigte keine Depression. Ausbeute 45%.

Veresterung der N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-amino-1-carbonsäure-1.



10 g der Säure wurden in 100 ccm absolutem Alkohol gelöst und unter Einleiten von trockenem Chlorwasserstoffgas 4 Stunden lang am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Alkohols schieden sich weiße Nädelchen des Esterhydrochlorides ab. Die Kristalle wurden durch

Lösen in absolutem Alkohol und Ausfällen mit absolutem Aether umkristallisiert und zeigten den Schmelzpunkt 194°. Bei 175° beginnt die Substanz sich zu verfärben. Die Ausbeute betrug 60 % der Theorie.

0,0933 g Substanz verbrauchten 5,6 ccm n/10 $AgNO_3$.

Berechnet für $C_{15}H_{27}O_3N \cdot 2\,HCl$:	Cl 21,3 %
Gefunden:	Cl 21,4 %

Das Hydrochlorid des Esters kristallisiert also mit 2 Mol HCl[15]).

Um den Ester halogenfrei zu erhalten, wurden 5 g des Hydrochlorides mit der theoretisch erforderlichen Menge Silberoxyd in absolutem Aether suspendiert und 3 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt. Es wurde dann abfiltriert und der Aether verdampft. Die zurückbleibenden weißen Kristalle wurden durch Lösen in Alkohol und Wiederausfällen mit Wasser umkristallisiert. Schmelzpunkt 151°.

0,0704 g ergaben 3,5 ccm N (20°, 700 mm).
0,1340 g ergaben 0,3323 g CO_2 und 0,1226 g H_2O.

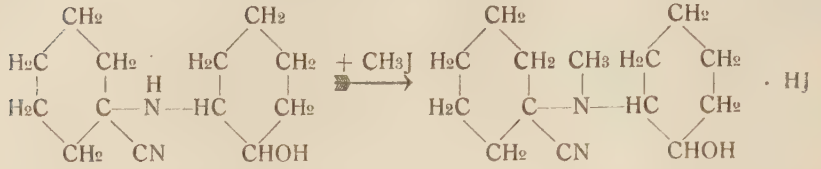
Berechnet für $C_{15}H_{27}O_3$ N:	C = 66,9	H = 10,05	N = 5,2 %
Gefunden:	C = 66,7	H = 10,2	N = 5,3 %

Verseifung und Veresterung des N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-amino-1-nitrils-1 durch absoluten Alkohol und Salzsäure.

5 g N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-amino-1-nitril-1 wurden in 50 g absolutem Alkohol gelöst und unter Einleiten von trockenem Salzsäuregas 6 Stunden am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzt. Bereits nach einer halben Stunde schied sich in der alkoholischen Lösung Ammoniumchlorid ab. Nach Verlauf von 6 Stunden absorbierte die Lösung keine Salzsäure mehr, der Versuch wurde daher unterbrochen, das Ammoniumchlorid abfiltriert und die Lösung stark eingeengt. Nach 12stündigem Stehen über Kaliumhydroxyd im Exsikkator schied sich das Hydrochlorid des Esters ab, das aus absolutem Alkohol und Aether umkristallisiert wurde. Die Ausbeute betrug 60 % der Theorie. Die Substanz zeigte den gleichen Schmelzpunkt wie der aus der N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-amino-1-carbonsäure-1 erhaltene Ester. Der Mischschmelzpunkt mit dieser Substanz ergab keine Depression.

15) Kötz u. Merkel, Journ. f. pr. Ch. 113, 73 (1926).

Darstellung des N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-methylamino-1-nitrils-1.



a) 5 g des Nitrils wurden in wenigen ccm Ligroin gelöst und ein Ueberschuß von Methyljodid hinzugefügt. Nach 3stündigem Kochen am Rückflußkühler auf dem Wasserbade ließ man die Lösung erkalten. Hierbei schieden sich gelbliche Kristalle ab. Nach vorsichtigem Verdampfen des überschüssigen Jodmethyls und des Ligroins wurden die Kristalle aus absolutem Alkohol und absolutem Aether umkristallisiert. Sie zeigten den Schmelzpunkt 161°. Die Halogenbestimmung ergab, daß es sich um das Hydrojodid des N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-methylamino-1-nitrils-1 handelte. Die Substanz erwies sich als hygroskopisch.

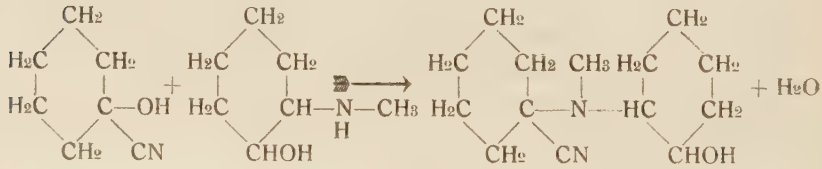
0,1002 g Substanz verbrauchten 6,5 ccm n/10 $AgNO_3$.

Berechnet für $C_{14}H_{25}ON_2$:	I: 35,1 %
Gefunden:	35,3 %

Ausbeute nahezu quantitativ.

Durch Schütteln mit kalter wässeriger Bicarbonatlösung erhielt man das halogenfreie N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-methylamino-1-nitril-1 vom Schmelzpunkt 134°.

b)



Das N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-methylamino-1-nitril-1 konnte auch durch 30stündiges Erhitzen auf 100° molarer Mengen Cyclohexancyanhydrin mit o-Oxycyclohexyl-methylamin[16]) in alkoholischer Lösung in der Druckflasche erhalten werden. Auf diese Art wurde der Stoff jedoch nur in völlig ungenügender Ausbeute

[16]) Kötz u. Weber, Göttingen 1926, unveröffentlicht.

erhalten. Wurde ohne Zusatz von Alkohol erhitzt, fand gar keine Reaktion zwischen den angewandten Stoffen statt. Schmelzpunkt 134°.

0,0753 g ergaben 7,8 ccm (18°, 730 mm).

Berechnet für $C_{14}H_{25}N_2O$:	N 11,8 %
Gefunden:	N 11,7 %

Verseifung und Veresterung des N-o-oxyclohexyl-cyclohexan-methylamino-1-nitrils-1 durch absoluten Alkohol u. Salzsäure.

3 g des Aminonitrils wurden in absolutem Alkohol gelöst und unter Einleiten von trockenem Chlorwasserstoffgas 6 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach kurzer Zeit konnte das Ausfallen von Ammoniumchlorid in der alkoholischen Lösung beobachtet werden. Als keine Salzsäure mehr absorbiert wurde, wurde unterbrochen, vom Chlorammonium abfiltriert und die alkoholische Lösung eingeengt. Es schieden sich weiße Nädelchen vom Schmelzpunkt 171° ab. Die Halogenbestimmung ergab, daß das Dihydrochlorid des N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-methylamino-1-carbonsäureäthylesters-1 vorlag.

0,0830 g Substanz verbrauchten 4,8 ccm n/10 $AgNO_3$.

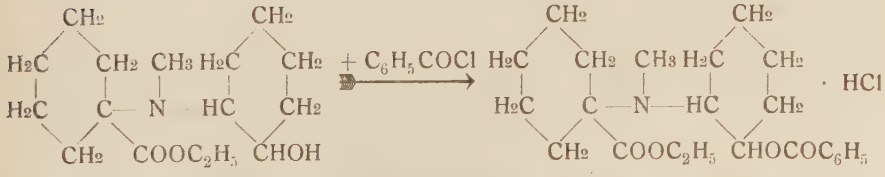
Berechnet für $C_{16}H_{29}O_3N \cdot 2HCl$	Cl 20,2 %
Gefunden:	Cl 20,5 %

Durch Schütteln mit kalter, wässeriger Natriumbikarbonatlösung wurde der freie Ester erhalten, der unscharf bei 129° schmolz.

3,268 mg ergaben 0,140 ccm N (18° 748 mm).

Berechnet für $C_{16}H_{29}O_3N$	N 4,95 %
Gefunden:	N 4,93 %

Benzoylierung des N-o-oxycyclohexyl-cyclohexan-methylamino-1-carbonsäureäthylesters-1.



1 g des Methylaminocarbonesters wurde mit wenigen ccm Ligroin versetzt und ein Ueberschuß von Benzoylchlorid hinzugefügt. Nach einhalbstündigem Erwärmen am Rückflußkühler auf dem

Wasserbade hatten sich die anfangs nur z. T. gelösten Kristalle vollkommen gelöst. Nach zweistündigem Erhitzen wurde die Reaktion unterbrochen, das Ligroin und das überschüssige Benzoylchlorid unter vermindertem Druck abgedampft. Es blieben weiße Kristalle zurück, die nach dem Umkristallisieren den Schmelzpunkt 194° zeigten.

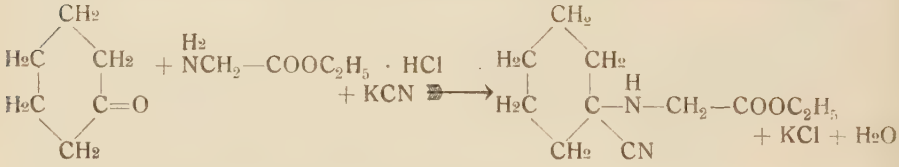
3,284 mg ergaben 1,184 mg AgCl.

Berechnet für $C_{23}H_{33}O_4N \cdot HCl$	Cl 8,58 %
Gefunden	Cl 8,6 %

Versuch, Cyclohexancyanhydrin an Anthranilsäureester anzulagern.

Molare Mengen von Cyclohexancyanhydrin und Anthranilsäuremethylester wurden am Rückflußkühler im Ölbade mehrere Stunden bis auf 120° erhitzt, ohne daß eine Reaktion zwischen beiden Stoffen eintrat. Ein 24stündiges Erhitzen in der Druckflasche auf 100° führte ebenfalls zu keinem Ergebnis. Diese Versuche wurden bis zu einer Temperatur von 150° im Bombenrohr weitergeführt. Bei dieser Temperatur war eine Zersetzung des Cyclohexancyanhydrins in Blausäure und Cyclohexanon eingetreten.

Darstellung des Cyclohexyl-glykokoläthylester-1-nitrils-1 aus Cyclohexanon, Glykokollaethylesterhydrochlorid und Cyankalium.



8 g Cyclohexanon und 9,5 g Glykokoläthylesterhydrochlorid wurden in wenigen ccm Alkohol gelöst. Hinzugefügt wurde eine Lösung von 6,5 g Cyankalium in 15 ccm Wasser. Beim Zusammengießen der Lösungen trat eine merkliche Erwärmung ein. Das Gemisch wurde 3 Stunden in der Schüttelmaschine geschüttelt. Beim Verdünnen mit Wasser auf etwa die 20fache Menge schied sich eine ölige Schicht, die durch Ausäthern leicht vom Wasser getrennt werden konnte, ab. Eine Destillation des Öles war auch im Hochvakuum unmöglich. Die Substanz zersetzte sich oberhalb von 75°. Daher wurden im Vakuum nur die niedriger siedenden Bestandteile wie Cyclohexanon und Alkohol entfernt. Der Rückstand ließ sich mit absolutem Äther aufnehmen. Beim Einleiten von trockenem

Salzsäuregas in die absolut ätherische Lösung schieden sich weiße Blättchen ab, die nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol und absolutem Äther den Schmp. 126° zeigten.

0,1024 g Substanz verbrauchten 7,1 ccm n/10 $AgNO_3$
0,1203 g Substanz ergaben 10,1 ccm N (19°, 743 mm)

Berechnet für $C_{11}H_{18}O_2N_2 \cdot 2HCl$	Cl 25,1 % N 9,9 %
Gefunden	Cl 25,3 % N 9,6 %.

Es zeigte sich also, daß das Hydrochlorid des Cyclohexyl-glykokolläthylester-1-nitrils-1 mit 2 Mol HCl kristallisiert. Die Ausbeute betrug 90% der Theorie.

Versuche zur Darstellung von Cyclohexyl-sarkosinäthylester-1-nitril-1.

a) Es wurden äquimolare Mengen Sarkosinesterhydrochlorid, Cyclohexanon und Cyankalium in wenig wässerigem Alkohol gelöst und die Lösung 3 Stunden geschüttelt. Nach 20facher Verdünnung mit Wasser schied sich ein Öl ab, das ausgeäthert über entwässertem Natriumsulfat getrocknet und dann destilliert wurde. Es zeigte den Siedepunkt des Cyclohexanons, 155°, beim Versetzen mit Semicarbazidlösung bildete sich fast augenblicklich das Semicarbazon des Cycolhexanons vom Schmp. 155°.

b) Aequimolare Mengen Cyclohexancyanhydrin und Sarkosinäthylester wurden 5 Stunden lang auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erwärmt. Das Reaktionsgemisch verfärbte sich hierbei braun. Nach Unterbrechung des Versuches wurden weiße Kristalle in sehr geringer Ausbeute festgestellt, die nach dem Umkristallisieren aus wässerigem Alkohol bei 212° schmolzen. Durch Überführung in das Hydrochlorid vom Schmp. 168° konnten sie als Sarkosin identifiziert werden.

Versuche zur Reduktion des Piperidyl-1-cyclohexan-nitrils-1.[17])

a) Reduktion mit Alkohol und Natrium.

5 g Piperidyl-1-nitril-1-cyclohexan wurden in 250 ccm absolutem Methylalkohol gelöst, zum Sieden erhitzt und schnell zu 15 g Natrium hinzugegeben. Es trat sofort Blausäureentwicklung auf. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung mit Salzsäure angesäuert und der Alkohol abdestilliert. Beim Eindampfen der salzsauren Lösung schieden sich neben dem Natriumchlorid bräunlich gefärbte Kristalle ab. Der Rückstand wurde im Vakuum ge-

[17]) Kötz u. Merkel, Journ. f. prakt. Ch. 113, 75 (1926).

trocknet, zur Entfernung verharzter Produkte mit Äther ausgeschüttelt und schließlich mit absolutem Alkohol extrahiert. Beim Eindampfen der absolut alkoholischen Lösung schieden sich gelbliche Kristalle des Piperidyl-cylohexan-hydrochlorids vom Schmp 217° ab.

0,1329 g Substanz verbrauchten 5,2 ccm n/10 $AgNO_3$
0,1036 g Substanz gaben 4,8 ccm N (18°, 748 mm)

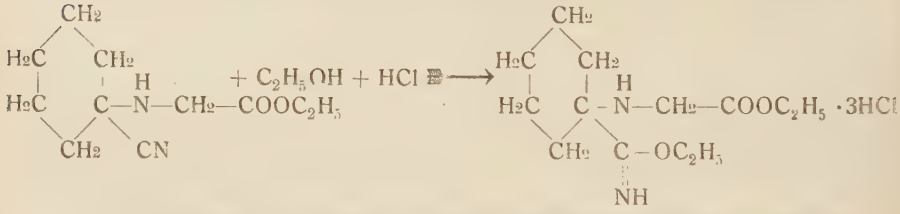
Berechnet für $C_{11}H_{18}N{\cdot}HCl$	Cl 14,25 %	N 5,5 %
Gefunden:	Cl 14,3 %	5,35 %

b) Katalytische Reduktion mit Palladiummohr in alkoholischer Lösung.

2 g Piperidyl-1-cyclohexan-nitril-1 wurden in 20 ccm reinem Alkohol gelöst und mit 0,2 g Palladiummohr hydriert. Nach Absorption von etwa 100 ccm Wasserstoff hörte die weitere Aufnahme auf. Die alkalische Lösung zeigte deutliche Blausäurereaktionen. Sie gab mit Silbernitrat einen Niederschlag von AgCN sowie die Berlinerblaureaktion.

Der Ausgangsstoff konnte durch starkes Verdünnen der alkoholischen Lösung mit Wasser fast quantitativ wiedergewonnen werden.

Darstellung des salzsauren Imidoäthers vom Cyclohexyl-glykokoll-äthylester-1-nitril-1.

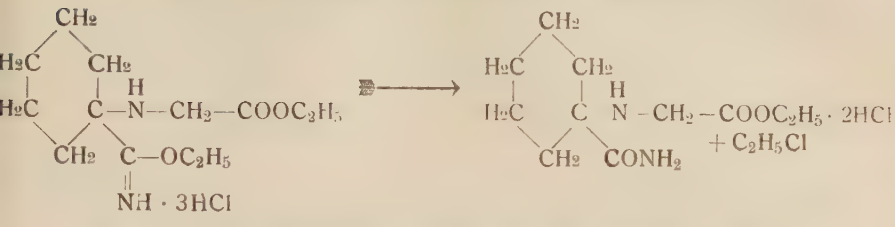


10 g des Cyclohexyl-glykokolläthylester-1-nitril-1-Hydrochlorids wurden mit 5 ccm absolutem Alkohol versetzt. Das Gemisch wurde in Kältemischung auf — 12° abgekühlt und trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Anfangs löste sich das Hydrochlorid vollständig auf, jedoch erstarrte die Lösung nach kurzer Zeit wieder. Die Substanz wurde mit absolutem Alkohol und absolutem Äther durchgeknetet und zeigte nach dem Absaugen und Trocknen den Schmelzpunkt 123°. Bei 105° begann der Stoff zu sintern.

0,0983 Substanz verbrauchten 8,3 ccm n/10 $AgNO_3$

Berechnet für $C_{13}H_{24}O_3D_2{\cdot}3HCl$:	Cl 29,9 %
Gefunden:	Cl 30 %

Darstellung des Cyclohexyl-glykokollester-1-carbamid-1-hydrochlorids aus dem salzsauren Imidoäther.



Der salzsaure Imidoäther wurde im Chlorwasserstoffstrom der trockenen Destillation unterworfen. Bei 120—135° konnte Chloräthylentwicklung beobachtet werden. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Kolbenrückstand aus absolutem Alkohol und absolutem Äther umkristallisiert. Das Amid kristallisierte in gelben Nadeln vom Schmp. 108°.

0,1302 g Substanz verbrauchten 9,9 ccm n/10 $AgNO_3$

Berechnet für $C_{11}H_{20}O_3 \cdot 2HCl$:	Cl 28,8 %
Gefunden:	Cl 29 %

Darstellung von Cyclohexyl-glykokolläthylester-1-carbonsäure-äthylester-1 aus Cyclohexyl-glykokollester-1-nitril-1.

Die Darstellung wurde auf zwei Wegen unternommen.

a) 5 g des Nitrils wurden mit 30%iger alkoholischer Kalilauge am Rückflußkühler 4 Stunden lang erhitzt. Nach dieser Zeit hörte die anfangs starke Ammoniakentwicklung auf. Das Reaktionsgemisch wurde mit Salzsäure angesäuert und zur Trockene eingedampft. Die Verharzungsprodukte ließen sich durch Schütteln mit Äther entfernen. Darauf wurde der Rückstand mit absolutem Alkohol extrahiert. Diese alkoholische Lösung wurde unter Einleiten von trockenem Chlorwasserstoffgas 4 Stunden am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzt. Nach Verdampfen des überschüssigen Alkohols schieden sich weiße Blättchen ab, die nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol und absolutem Äther den Schmelzpunkt 129° hatten. Die Ausbeute betrug 43% der Theorie.

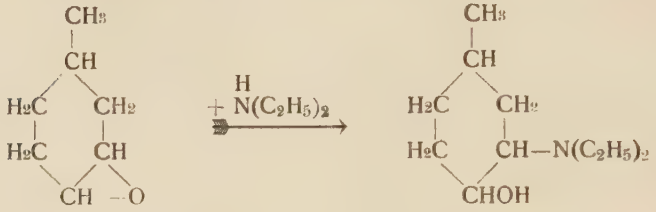
b) Eine direkte Veresterung des Cyclohexyl-glykokollester-1-nitrils-1 erfolgte dadurch, daß 5 g des Nitrils in absolutem Alkohol gelöst und 6 Stunden auf dem Wasserbade am Rückflußkühler unter Einleiten trockenen Salzsäuregases erhitzt wurden. Nach kurzer

Zeit schied sich in der alkoholischen Lösung Ammonchlorid ab. Die Ausbeute an Ester betrug 60 % der Theorie.

0,1674 g Substanz verbrauchten 10,1 ccm n/10 $AgNO_3$

Berechnet für $C_{13}H_{21}O_4N \cdot 2HCl$:	Cl 21,6 %
Gefunden:	Cl 21,4 %

Darstellung des Methyl-1-N-diäthylamino-3-cyclohexanols-4 aus Methyl-1-cyclohexenoxyd-3-4[18]) und Diäthylamin.



23 g Methyl-1-cyclohexenoxyd-3-4 wurden in 50 ccm gew. Alkohol 12 Stunden in einer Druckflasche auf 100° erhitzt. Das Reduktionsgemisch wurde nach dem Abdestillieren des Alkohols im Vakuum fraktioniert. Die Fraktion von 100—114° bei 12 mm Druck wurde gesondert aufgefangen und nochmals destilliert. Das reine Methyl-1-Diamino-3-cyclohexanol-4 siedet bei 109—111° unter 12 mm Druck. Es wurden 58 % der Theorie an Ausbeute erhalten. Der Aminoalkohol ist ein leichtbewegliches, wasserklares Öl, das sich am Licht leicht verfärbt. Er ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht, in Wasser merklich löslich.

0,125 g Substanz gaben 0,3270 g CO_2 und 0,1395 H_2O
0,1032 g Substanz gaben 6,8 ccm N (18°, 738 mm)

Berechnet für $C_{11}H_{23}ON$	C 71,4%	H 12,4	N 7,5%
Gefunden:	C 71,3%	H 12,5	N 7,6%

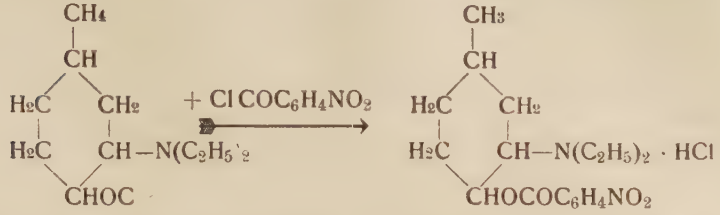
Das Hydrochlorid wurde durch Einleiten von trocknem Chlorwasserstoff in eine absolut ätherische Lösung des Aminoalkohols erhalten. Es schmilzt unscharf bei 173°.

0,0634 g Substanz verbrauchten 2,9 ccm n/10 $AgNO_3$

Berechnet für $C_{11}H_{23}ON \cdot HCl$	Cl 16,00 %
Gefunden:	Cl 16,2 %

[18]) Kötz u. Reyle, Diss. Göttingen 1923, S. 30.

Veresterung des Methyl-1-N-diäthylamino-3-cyclohexanols-4 mit p-Nitrobenzoylchlorid.



16 g des Aminoalkohols und 17 g p-Nitrobenzoylchlorid wurden in 80 ccm über Natrium getrocknetem Ligroin gelöst und am Rückflußkühler 2 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Schon nach kurzer Zeit trübte sich die Lösung, nach 2 Stunden war die Veresterung vollständig, und das Hydrochlorid des Methyl-1-N-diäthylamino-3-cyclohexanol-p-nitrobenzoylesters-4 in weißen Nädelchen ausgefallen.

Das Hydrochlorid des Esters hatte nach dem Umkristallisieren aus Aceton den Schmelzpunkt 184°. Es ist löslich in Alkohol, Benzol und Aceton. An der Luft zerfließt es.

0,141 g Substanz verbrauchten 3,4 ccm n/10 $AgNO_3$

Berechnet für $C_{18}H_{29}N_2O_4Cl$:	Cl 8,8 %
Gefunden:	Cl 8,75%

Zur Gewinnung des freien Esters wurde das Hydrochlorid mit einer konz. wässerigen Sodalösung geschüttelt, die Lösung ausgeäthert und der Ätherauszug mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein bräunlich gefärbtes Öl, das selbst nach einigen Monaten nicht kristallisierte.

Katalytische Reduktion des Methyl-1-N-diäthylamino-3-cyclohexanol-p-nitrobenzoylester-4-hydrochlorids mit Palladiummohr.

5 g des Esterhydrochlorids wurden in 50 ccm Wasser gelöst und mit 0,5 g Palladiummohr als Katalysator hydriert. Die theoretisch erforderliche Wasserstoffmenge von 800 ccm war nach 6 Stunden annähernd aufgenommen. Es wurde vom Palladium abfiltriert und die Lösung auf dem Wasserbade eingedampft. Aus dem öligen braunen Rückstand schieden sich nach mehrtägigem Stehen über Phosphorpentoxyd derbe, bräunliche Kristalle ab, die auch nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton ihre braun-gelbe Farbe nicht verloren.

Das Methyl - 1 - diäthylamino - 3 - cyclohexanol - p.aminobenzoylester-4-Hydrochlorid zersetzt sich oberhalb 100° ohne scharfen Schmelzpunkt. Durch diesen Umstand wird es erklärlich, daß die Ausbeute an reinem Aminoester nur 20% betrug, durch das Eindampfen der wässerigen Lösung hatte sich ein großer Teil zersetzt.

Das Methyl-1-N-diäthylamino-3-cyclohexanol-p.aminobenzoylester-4-Hydrochlorid ist stark hygroskopisch.

19,868 mg Substanz verbrauchten 1,16 ccm n/20 Lauge N.F. 0,050.

Berechnet für $C_{18}H_{31}N_2O_2Cl$:	Cl 10,72 %
Gefunden:	Cl 10,67 %

Ein kristallisierter, halogenfreier Aminoester konnte nicht erhalten werden.

Versuche, Glykokoläthylester an organische Oxyde anzulagern.

a) Glykokoläthylester und Aethylenoxyd.

Molare Mengen von Aethylenoxyd und Glykokoläthylester wurden in ein Bombenrohr eingeschlossen und bei gewöhnlicher Temperatur 8 Tage aufbewahrt. Es schieden sich in geringer Menge Kristalle vom Schmelzpunkt 275° ab. Sie wurden in heißem Alkohol gelöst und durch trockenen Chlorwasserstoff in das Hydrochlorid überführt. Das Hydrochlorid zeigte den Schmelzpunkt 129°. Es handelte sich um das von Curtius und Göbel[19]) beschriebene Diketopiperazin. Außer dem Diketopiperazin wurden Aethylenoxyd und unzersetzter Glykokollester gefunden.

Wurden Aethylenoxyd und Glykokoläthylester im Bombenrohr auf 100° erhitzt, so war schon nach 2 Stunden eine Bildung von Diketopiperazin festzustellen.

b) Glykokoläthylester und Cyclohexenoxyd.

Die Versuche wurden in gleicher Weise wie beim Aethylenoxyd durchgeführt. Sie führten ebenfalls nicht zu dem gewünschten Ergebnis. Neben dem Cyclohexenoxyd und unverändertem Glykokollester fand sich stets Diketopiperazin.

Versuche, Glykokoll an Cyclohexenoxyd anzulagern.[20])

a) Molare Mengen Cyclohexenoxyd und Glykokoll wurden in einem Rundkolben in wässerigem Alkohol gelöst und am Rück-

[19]) Journ. f. pr. Ch. 37, 173 (1886).

[20]) A. 307. 201 (1899).

flußkühler 24 Stunden lang zum Sieden erhißt. Nach Ablauf dieser Zeit wurden Wasser und Alkohol abdestilliert. Es schieden sich weiße Kristalle ab, die durch ihren Schmelzpunkt 236° als Glykokoll erkannt wurden. Ebenso konnte das Cyclohexenoxyd fast quantitativ wiedergewonnen werden.

b) Cyclohexenoxyd und Glykokoll wurden in molaren Mengen im Bombenrohr auf 140—150° erhißt. Nach 10stündigem Erhißen konnte eine Zersetzung der Stoffe beobachtet werden. Bei der Untersuchung des Gemisches wurden in der Hauptmenge Cyclohexenoxyd und Glykokoll neben Spuren von Zersetzungsprodukten gefunden. Ein Erhißen der Substanzen unter Hinzufügung organischer Lösungsmittel änderte das Ergebnis nicht. Eine Umlagerung des Cyclohexenoxydes zum Cyclohexanon fand nicht statt.

Versuche, Anthranilsäuremethylester und Hexahydroanthranilsäureäthylester an Cyclohexenoxyd anzulagern.

In beiden Fällen wurden die Ester mit dem Cyclohexenoxyd auf dem Ölbade am Rückflußkühler bis 150° erhißt. Beim Erhißen bis zu 4 Stunden konnte keinerlei Reaktion zwischen Oxyd und Ester festgestellt werden. Nach 10 Stunden war eine geringe Verharzung eingetreten, die mit der Zeitdauer zunahm.

Es wurden neben den Verharzungsprodukten, aus denen keine Reaktionsprodukte von Oxyd mit dem Aminoester isoliert werden konnten, Cyclohexenoxyd und Ester wiedergewonnen.

Lösungsmittel wie Alkohol, Benzol und Ligroin beeinflußten den Gang der Reaktion nicht.

Anthranilsäuremethylester wurde mit der molaren Menge Cyclohexenoxyd im Bombenrohr 24 Stunden auf 150—170° erhißt. Die Menge der Verharzungsprodukte nahm gegenüber den Versuchen im offenen Gefäße zu, aber auch hier konnten keine Reaktionsprodukte isoliert werden.

LEBENSLAUF

Am 18. Januar 1899 wurde ich als Sohn des Lehrers C. J. Grabe in Cuxhaven geboren. Von Ostern 1905 bis Ostern 1909 besuchte ich die Volksschule, sodann das Matthias-Claudius-Gymnasium in Wandsbek. Ostern 1917 wurde ich zum Militärdienst einberufen, im Juli 1917 konnte ich meine Reifeprüfung ablegen. Im April 1919 wurde ich vom Militärdienst entlassen und begann in Göttingen mit dem Studium der Theologie, wandte mich jedoch dann der Chemie zu. Meine Verbandsexamina legte ich in Göttingen ab.

Ich besuchte die Vorlesungen und Übungen der Herren Professoren: Borsche, Coehn, Göß, Jander, Köß, Pohl, Reich, Remy, Tammann, v. Traubenberg, Windaus und Zsigmondy

ZEILENGUSS-MASCHINENSATZ
UND DRUCK VON
HANS CHRISTIANS DRUCKEREI
UND VERLAG / HAMBURG 36
KLEINE THEATERSTRASSE 9/11
GEGRÜNDET 1740
HANSA 5240 * ELBE 9617